Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. F. Heni

Über eine gaschromatographische Bestimmung von Pregnandiol und Pregnantriol im Urin beim Hirsutismus der Frau

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Joachim Cyran
aus Berlin
1969

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. F. Heni

Über eine gaschromatographische Bestimmung von Pregnandiol und Pregnantriol im Urin beim Hirsutismus der Frau

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Joachim Cyran
aus Berlin
1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. J. Hirschmann
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. P. Göbel
(Professor Dr. med. F. Heni)
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. R. Blobel

M e i n e n E l t e r n

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0059

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	Einleitung	6
II.	Methodik	8
III.	Ergebnisse	15
	1. Normalfälle	15
	2. Adrenaler Hirsutismus	15
	3. Konstitutioneller Hirsutismus	19
	4. Kongenitales adrenogenitales Syndrom (C_{21}-Hydroxylasemangel)	23
	5. M.Cushing und dessen Mischformen	25
IV.	Diskussion	29
V.	Zusammenfassung	35
VI.	Tabellen	37
VII.	Schrifttum	54

I. Einleitung

Seit dem erstmaligen Nachweis von Pregnandiol[1] als Hauptabbauprodukt von Progesteron im Urin schwangerer Frauen durch MARRIAN (39) wurden verschiedene Verfahren zu dessen Bestimmung entwickelt. VENNING (56) gab 1937 als erster ein Verfahren zur Pregnandiolbestimmung als Na-Glucuronid an. MAUGHAN, KENNETH und BROWNE (41), ALLEN und VIERGIVER (1), sowie KAUFMANN und WESTPHAL (31) modifizierten diese Methode.

Über ein Verfahren zur Bestimmung des freien Pregnandiols nach Säurehydrolyse und fraktionierter Fällung berichteten ASTWOOD und SEEGAR JONES (2). Dieses Verfahren wurde von TALBOT, BERGMAN, MC LACHLAN und WOLFE (53) und SOMMERVILLE, GOUGH und MARRIAN (49) übernommen (colorimetrischer Nachweis von Pregnandiol und Pregnantriol in konz. Schwefelsäure).

1948 bestimmten DE WATTEVILLE, BORTH und GSELL (58), 1952 CHANEY, MC KHEE, FISCHER und MC COLGAN (9) und STIMMEL, RANDOLPH und CONN (51), 1955 KLOPPER, MICHIE und BROWN (35), 1958 BONGIOVANNI und EBERLEIN (5), 1960 LEON und BULBROOK (36) Pregnandiol und Pregnantriol mittels Säulen- bzw. Papierchromatographie.

1961 gaben STARKA und MALIKOVA (50), danach auch WALDI (57), SULIMOVICI, LUNENFELD und SHELESNYAK (52) und OHTA, OBARA und PURSHOTTAM (42) ein dünnschichtchromatographisches Verfahren zur Pregnandiol- und Pregnantriolbestimmung an.

---

[1] Folgende Abkürzungen werden benützt:

Pregnandiol = Pregnandiol-(3α, 20α)
Pregnandiolon = Pregnandiol-(3α, 20α)-on-(11)
Pregnantriol = Pregnantriol-(3α, 17α, 20α)
Pregnantriolon = Pregnantriol-(3α, 17α, 20α)-on-(11)
Pregnantetrol = Pregnantetrol-(3α, 11β, 17α, 20α)
Δ^5Pregnentriol = Δ^5Pregnentriol-(3β, 17α, 20α)

Gaschromatographische Methoden zur Bestimmung von Pregnandiol, Pregnandiolon, Pregnantriol, Pregnantriolon und Pregnantetrol wurden von ROSENFELD et al. (47), JANSEN (29), KIRSCHNER und LIPSETT (33, 34), COX (11), WOTIZ (59), TURNER et al. (55), RAMAN et al. (44), CURTIUS (12), KINOSHITA et al. (32) und RIVERA, DORFMAN und PORCHIELLI (45) angegeben. ROSENFELD, LEBEAU, JANDOREK und SALUMAA (47) berichteten 1962 über die gaschromatographische Bestimmung von Pregnandiolon, Pregnantriol und Δ^5Pregnentriol.

COX (11), WOTIZ (59), TURNER SEEGAR JONES, SARLOS, BARNES und COHEN (55), KIRSCHNER und LIPSETT (33, 34) und ROSENFELD (46) stellten Untersuchungen über die Pregnandiol- und Pregnantriolausscheidung bei Normalen und Schwangeren an. Sie fanden bei Normalen Pregnandiolwerte zwischen 0,13 und 5,6 mg/24h und Pregnantriolwerte von 0,11 bis 1,3 mg/24h. Bei Schwangeren stieg Pregnandiol im letzten Schwangerschaftsmonat bis auf 51 mg/24h an. Untersuchungen der Ausscheidung von Pregnantriol, Pregnantriolon und Pregnantetrol (10) sind von besonderer Bedeutung für die Differentialdiagnose des Hirsutismus der Frau als Hinweis auf das Vorliegen eines C_{21}- bzw. C_{11}-Hydroxylasemangels (8, 15-17, 40, 48).

RAMAN, AVRAMOV, MC NIVEN und DORFMAN (44) untersuchten die Ausscheidung von Pregnandiol, Pregnantriol und Pregnantriolon bei 3 Fällen mit kongenitalem adrenogenitalem Syndrom im Alter von 3 Tagen bis 15 Monaten. Sie fanden eine deutlich erhöhte Pregnantriol- und Pregnantriolonausscheidung. Dasselbe stellten CURTIUS (12) 1966 bei 6 Fällen von angeborenem adrenogenitalem Syndrom im Alter von 1 Monat bis 16 Jahren und KINOSHITA, ISURUGI, KUMANOTO und TAKAYASU (32), die außerdem die Pregnantetrolausscheidung untersuchten, bei 9 Fällen von kongenitalem adrenogenitalem Syndrom im Alter von 16 Monaten bis 26 Jahren fest. Bei den beiden letztgenannten Autoren zeigte sich außerdem die charakteristische Ausscheidungsverminderung nach Dexamethason.

1967 bestimmten RIVERA, DORFMAN und FORCHIELLI (45) die Pregnandiol- und Pregnantriolausscheidung bei 17 Pat. mit Hirsutismus, ohne sie nach der Ätiologie zu klassifizieren, 3 Pat. mit Stein-Leventhal Syndrom, 3 Pat. mit angeborenem adrenogenitalem Syndrom - in einem Fall mit Salzverlust - und einem Pat. mit Cushing Syndrom, fanden jedoch nur bei einem Fall mit kongenitalem adrenogenitalem Syndrom und der Pat. mit Cushing Syndrom eine erhöhte Pregnantriolausscheidung.

In Anbetracht der geringen Zahl bisher vorliegender Ergebnisse wurde mit einer gaschromatographischen Methode die Pregnantriol- und Pregnandiolausscheidung eines größeren Krankengutes mit Hirsutismus (adrenaler Hirsutismus, konstitutioneller Hirsutismus, C_{21}-Hydroxylasemangel der Nebenniere, M.Cushing und dessen Mischformen) untersucht, darüber hinaus unter besonderer Berücksichtigung einer Funktionsanalyse der Nebenniere die 17-Ketosteroid-, Dehydroepiandrosteron- und Porter-Silber-Chromogenausscheidung (23, 43).

II. Methodik

A. Untersuchungsgut

Zu Vergleichszwecken wurde die Pregnandiol- und Pregnantriolausscheidung bei 11 innersekretorisch gesunden Frauen (18 bis 40 J.) in verschiedenen Zyklusphasen und bei 4 innersekretorisch gesunden Männern (20 bis 36 J.) untersucht. Bei den innersekretorisch Gesunden C.P. und K.E. wurde die Pregnandiol- und Pregnantriolausscheidung im Urin nach Gabe von 120 IE ACTH i.m. an einem bzw. an zwei aufeinanderfolgenden Tagen bestimmt.

Das Krankengut von insgesamt 27 Pat. setzt sich wie folgt zusammen:

1. 7 Pat. mit adrenalem Hirsutismus
2. 8 Pat. mit konstitutionellem Hirsutismus
3. 3 Pat. mit kongenitalem adrenogenitalem Syndrom (C_{21}-Hydroxylasemangel)
4. 9 Pat. mit M.Cushing und dessen Mischformen

Bei allen Pat. wurden außer Pregnandiol (PD) und Pregnantriol (PT) die 17-Ketosteroide (17-KS) (28), Dehydroepiandrosteron (DHA) und die Porter-Silber-Chromogene (PSC) (43) bestimmt.

Einen Überblick über die durchgeführte Behandlung zeigt Tabelle I.

Zu 1: Bei 5 Pat. wurde ACTH verabreicht und eine Pat. (R.C., Nr.5) erhielt 12 Tage intramuskulär je 60 E. Cortrophine-Z. Der Urin des Testtages bzw. des letzten Testtages wurde jeweils untersucht. Anschließend erhielten 5 von diesen Pat. und eine weitere kurzfristig Dexamethason. Der Urin des letzten Tages vor Absetzen der Medikation wurde gesammelt.

Zu 2: Bei Pat. W.F. (Nr.12) wurden die Ausscheidungsverhältnisse nach Gabe von ACTH untersucht.

Zu 3: Bei Pat. F.H. (Nr.16) wurde ein ACTH- und Dexamethasontest durchgeführt.

Zu 4: Bei 4 Pat. wurde ein ACTH-Test durchgeführt, bei Pat. S.E. (Nr.19) und Pat. T.L. (Nr.24) ein Dexamethasontest. Ferner wurde die PD- und PT-Ausscheidung bei 2 Pat. (G.G., Nr.21; P.A., Nr.22) nach Einnahme von 9α-Fluor-Hydrocortison untersucht.

B. Aufarbeitung der Harnextrakte und gaschromatographische Pregnandiol- und Pregnantriolbestimmung

1. Hydrolyse und Extraktion (37)

Mit Eisessig angesäuerte, mit 0,1 Volumen Acetatpuffer auf pH 4,8 stabilisierte und nach Zugabe von ß-Glucuronidase (300 Fishman-E./ml Urin) 72 Stunden lang bei 37° bebrütete 100 ml des 24Std.-Sammelurins werden mit conc. Schwefelsäure entsprechend 2n angesäuert und in der Kutscher-Steudel-Apparatur mit Äther über 48 Stunden kontinuierlich extrahiert. Die wässrige Phase wird danach 30 Min. im kochenden Wasserbad erhitzt und mit Äther ausgeschüttelt, nach Vereinigung beider Ätherextrakte 3x mit 0,1 Volumen Sodalösung und Natronlauge gewaschen (zuerst gesättigte Sodalösung und 10 %ige Natronlauge im Verhältnis 1:2, bei den folgenden Waschungen Natronlauge allein). Anschließend wird mit Wasser bis pH 7 gewaschen und der Extrakt durch Abdestillieren zur Trockne gebracht.

2. Abtrennung der Nichtketone (25)

Der Extrakt wird mit Äthanol (3 bis 4 ml) in ein Glas mit Schliffstopfen überführt und zur Trockne gebracht. Die Nichtketone werden durch Behandlung des Extrakts mit Girardreagens T folgendermaßen abgetrennt (22): 2,5 g Girardreagens T werden in 10 ml Eisessig gelöst und mit absolutem Alkohol auf 50 ml aufgefüllt. Der Extrakt wird in 2 ml dieser Lösung gelöst und bei 90° C 1 1/2 Std. im Wasserbad erhitzt. Dann gibt man 8 ml einer 2,5 %igen eisgekühlten Natronlauge hinzu, schüttelt gut durch und kühlt 3 Min. im Eis. Die Nichtketonfraktion kann jetzt durch dreimaliges Verteilen mit 5 ml wassergesättigtem p.a. Äther extrahiert und zur Trockne gebracht werden.

3. Säulenchromatographie (18)

Es wird eine 30 cm lange Glassäule mit 12 mm Durchmesser verwendet, vor deren Auslauf etwas Glaswolle gegeben wird. 3 g Kieselgel (0,08 mm MERCK) werden mit 20 ml Dichlormethan p.a. aufgeschwemmt und auf die Säule gebracht. Nach Einsickern wird mit 20 ml Dichlormethan nachgespült. Nach Erreichen der Gelgrenze wird der in 0,3 ml gelöste Urinextrakt vorsichtig auf die Säule pipettiert. Nach Einsickern des Extrakts werden 10 ml 2 %iges Äthanol in Dichlormethan auf die Säule gegeben. Diese 10 ml werden verworfen. Anschließend gibt man 10 ml 2 %iges Äthanol in Dichlormethan und 30 ml 10 %iges Äthanol in Dichlormethan auf die Säule und schließt milden Stickstoffdruck an (Tropfgeschwindigkeit 48 - 52 Tropfen/min.). Diese 40 ml werden in einer Fraktion aufgefangen. Das Eluat wird filtriert und zur Trockne gebracht.

4. Zugabe des Standards

Der Extrakt wird in 2 ml Methanol gelöst und je zur Hälfte auf 2 Spitzgläser mit Schliffstopfen quantitativ verteilt. Zu einer Hälfte des Extraktes werden 100 γ PD und 100 γ PT (jeweils in 0,1 ml Äthanol) als Standard hinzugegeben. Die beiden Extrakte werden zur Trockne gebracht.

5. Acetylierung (33)

PD und PT werden dabei in Pregnandiol- und Pregnantrioldiacetat überführt (23):
Der Extrakt wird in 0,1 ml Pyridin und 0,5 ml Acetanhydrid gelöst und 30 Min. bei Zimmertemperatur verschlossen stehengelassen. Dann wird 1 ml 20 %iges Äthanol hinzugegeben und kurz umgeschüttelt. Jetzt gibt man 5 ml Chloroform hinzu und schüttelt 4 Min. Die überstehende Äthanolfraktion wird abgesaugt. Der Extrakt wird zur Trockne gebracht.

6. Gaschromatographie

Zur gaschromatographischen Bestimmung wurde ein Perkin-Elmer Fraktometer F-20 mit Flammenionisationsdetektor verwendet.

Einspritzblocktemperatur	290° C
Säulentemperatur	250° C
Trägergas	Stickstoff 18 ml/min
Säulenpackung	1 % SE-30 auf Chromosorb G

Der Extrakt wird in 0,02 ml Aceton gelöst. 1 µl wird in einer Hamiltonspritze aufgenommen und in den Gaschromatographen eingespritzt. Das in der Probe enthaltene Pregnandiol- bzw. Pregnantrioldiacetat kommt als Peak nach 7,0 bzw. 9,5 cm Schreiberlaufzeit zur Darstellung (Schreiberlaufzeit 1 cm/min).

7. Berechnung

Von jedem Extrakt werden 2 Chromatogramme geschrieben. 1 Chromatogramm mit Zusatz von 5γPD und 5γ PT, das zweite Chromatogramm ohne Zusatz. Bezeichnet man die Flächen der Gipfel mit F bzw. F' (nach Zusatz von Pregnandiol und Pregnantriol) und benützt den nach 13,5 Min. regelmäßig auftretenden nicht identifizierten Gipfel x als Abgleich, so erhält man für 1/40 des Ansatzes unter Anrechnung des durchschnittlichen Verlustes beim gesamten Analysengang (17,5 % für Pregnandiol bzw. 21 % für Pregnantriol, Faktoren 1,212 bzw. 1,265)

$$\mu g \text{ PD (Pregnandiol)} = \frac{5 \cdot F_{PD}}{\frac{F_x}{F'_x} \cdot F'_{PD} - F_{PD}} \cdot 1{,}212 \quad \text{und}$$

$$\mu g \text{ PT (Pregnantriol)} = \frac{5 \cdot F_{PT}}{\frac{F_x}{F'_x} \cdot F'_{PT} - F_{PT}} \cdot 1{,}265$$

Danach wird auf Ansatz und Urinmenge/24 Std. umgerechnet. Die Reproduzierbarkeit liegt für Pregnandiol im Mittel bei ± 4, für Pregnantriol bei ± 7 % (siehe Tabelle II).

C. Untersuchungen zur Methodik der gaschromatographischen Pregnandiol- und Pregnantriolbestimmung

1. Säulenvorreinigung

a) Zunächst werden 2 Säulentrennungen mit 500 γ PD und 500 γ PT durchgeführt, bei denen 20 ml 2 %iges Äthanol in Dichlormethan über die Säule gegeben werden. Das Eluat wird in 2 Fraktionen aufgefangen:

1.Fraktion: 20 ml 2 %iges und 30 ml 10 %iges Äthanol in Dichlormethan

2.Fraktion: 25 ml 10 %iges Äthanol in Dichlormethan

Beim qualitativen Nachweis nach H_2SO_4-Reaktion mit dem Beckmann-Schreiber zeigt sich, daß in den letzten 25 ml (2.Fraktion) weder PD noch PT nachzuweisen ist.

b) Anschließend werden 6 Säulentrennungen mit Urinextrakten durchgeführt. Zweimal werden 70 ml (20 ml 2 %iges Äthanol in Dichlormethan und 50 ml 10 %iges Äthanol in Dichlormethan) und viermal 50 ml (20 ml 2 %iges Äthanol in Dichlormethan und 30 ml 10 %iges Äthanol in Dichlormethan) über die Säule gegeben. Das Eluat wird in Fraktionen zu 10 ml aufgefangen und gaschromatographisch qualitativ bestimmt. Ergebnisse siehe Tabelle III. Aus Tabelle III ergibt sich, daß 50 ml Elutionsflüssigkeit ausreichen.

2. Retentionszeiten

Ergebnisse siehe Tabelle IV
Bei der Prüfung der Retentionszeit verschiedener C_{21}-Methylsteroide und nichtketonischer C_{19}-Steroide ergibt sich, daß bei dem von uns verwendeten Verfahren Pregnandiol-(3α, 20α) und Allopregnandiol-(3α, 20α) in einem Gipfel zusammenfallen (s.a. 55).

3. Vergleich mit anderen Methoden

Verglichen wird:

a) ein dünnschichtchromatographisches Verfahren mit anschließender H_2SO_4-Reaktion nach OHTA et al. (42),

b) Pregnandiolbestimmung nach SOMMERVILLE et al. (49),

c) das in dieser Arbeit beschriebene Verfahren.

Mittels dieser drei Verfahren wird die 24-Stunden-Ausscheidung von PD und PT im gleichen Urin bestimmt (siehe Tabelle V). Die höheren Ergebnisse des dünnschichtchromatographischen Verfahrens mit anschließender H_2SO_4-Reaktion erklären sich daraus, daß in die H_2SO_4-Reaktion unspezifische Chromogene eingehen, die bei dem gaschromatographischen Verfahren eliminiert werden (s.a.29). Bei dem Verfahren nach SOMMERVILLE können PD und PT nicht aufgetrennt werden. Außerdem liegt das Ergebnis deutlich niedriger, was durch einen größeren Verlust bei der Pregnandiolfällung bedingt ist.

III. Ergebnisse

1. Normalfälle

Um einen Überblick über den Schwankungsbereich der PD- und PT-Ausscheidung im Urin bei innersekretorisch Gesunden zu bekommen, werden die Ausscheidungsverhältnisse bei 11 weiblichen und 4 männlichen Probanden untersucht. Dabei ergibt sich (Tabelle VI) für weibliche Untersuchte in der Proliferationsphase ein Schwankungsbereich von 0,16 - 0,84 mg/die (Mittelwert 0,44 mg/die) für PD, für PT von 0,12 - 1,36 mg/die (Mittelwert 0,63 mg/die). In der Sekretionsphase finden sich Werte von 1,18 - 4,01 mg/die (Mittelwert 2,52 mg/die) für PD, für PT von 0,19 - 1,94 mg/die (Mittelwert 0,92 mg/die).

Bei den männlichen Untersuchten hat die Ausscheidung von PD einen Schwankungsbereich von 0,15 - 0,72 mg/die (Mittelwert 0,45 mg/die), die von PT einen Schwankungsbereich von 0,3 - 0,89 mg/die (Mittelwert 0,59 mg/die).

2. Adrenaler Hirsutismus

Untersucht werden 7 Pat. mit adrenalem Hirsutismus (3ß-Hydroxy-Steroiddehydrogenasemangel), die als Charakteristikum eine erhöhte DHA-Ausscheidung zeigen. Die wichtigsten Punkte der Kasuistik zeigt Tabelle VII.

Klinisches Leitsymptom ist ein Hirsutismus, der bei den Pat. J.L. (Nr.1), S.E. (Nr.2) und F.M. (Nr.4) besonders ausgeprägt ist. Bei allen Pat. liegt eine Periodenstörung vor. Die Pat. S.E. (Nr.2) und F.M. (Nr.4) zeigen zusätzlich eine ausgeprägte Adipositas. Eine prädiabetische Stoffwechsellage findet sich bei Pat. K.R. (Nr.6). Ein Teil der Pat. hat Akne. Bei keiner

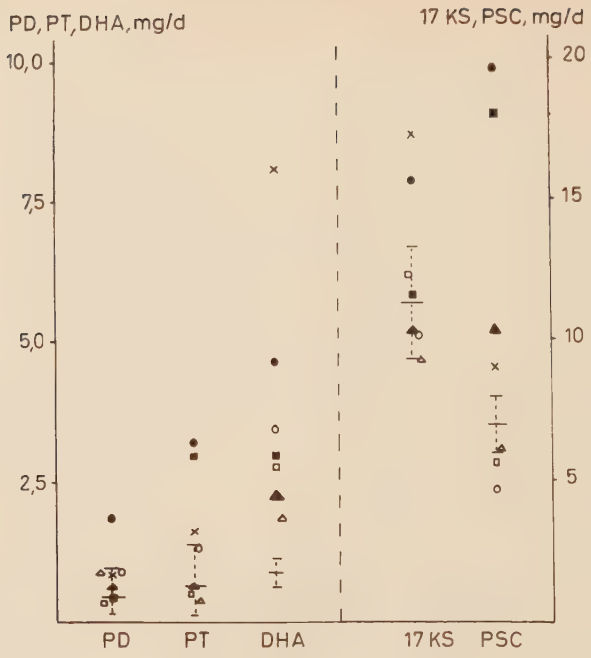

Abb. 1:

Pregnandiol (PD), Pregnantriol (PT),
Dehydroepiandrosteron (DHA), 17-Ketosteroide (17-KS)
und Porter-Silber-Chromogene (PSC)
im Urin beim adrenalen Hirsutismus (7 Fälle)

× = J.L. (Nr.1) □ = R.C. (Nr.5)
● = S.E. (Nr.2) ▲ = K.R. (Nr.6)
○ = T.H. (Nr.3) Δ = B.E. (Nr.7)
■ = F.M. (Nr.4) ⊤⊥ = Mittelwert und Schwankungsbereich bei innersekretorisch Gesunden

Pat. wird eine echte Virilisierung oder ein muskulärer Kleinwuchs wie beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom beobachtet. Auch gynäkologisch ergibt sich keine Virilisierung am Genitale oder eine Ovarvergrößerung wie beim Stein-Leventhal-Syndrom. Bei der Pat. J.L. (Nr.1) findet sich nach Totalresektion der rechten Nebenniere eine NNR-Hyperplasie im Sinne TONUTTIS (54).

Einen Überblick über die Ergebnisse der Bestimmung der Urinausscheidung von PD, PT, der 17-KS, DHA und der PSC gibt Tabelle VIII. Die Ausgangswerte zeigt Abbildung 1 in einer Punktdarstellung.

Die PD-Ausscheidung im Urin ist beim adrenalen Hirsutismus (3ß-Hydroxy-Steroiddehydrogenasemangel), abgesehen von Pat. S.E. (Nr.2,●) mit mäßig erhöhter PD-Ausscheidung, nicht vermehrt. Diese Pat. zeigt auch eine beträchtlich erhöhte PT-Ausscheidung; außerdem ist PT bei Pat. F.M. (Nr.4,■) deutlich, bei Pat. J.L. (Nr.1,×) nur gering erhöht. Bei den Pat. T.H. (Nr.3,○), R.C. (Nr.5,□), K.R. (Nr.6,▲) und B.E. (Nr.7,△) liegt PT im Normalbereich. Die DHA-Ausscheidung ist entsprechend dem Ausmaß des 3ß-Hydroxy-Steroiddehydrogenasemangels der Nebenniere bei allen Pat. deutlich, bei Pat. J.L. (Nr.1,×) exzessiv erhöht. Die 17-KS-Ausscheidung ist bei Pat. J.L. (Nr.1,×) und Pat. S.E. (Nr.2,●) erhöht, bei den übrigen Pat. normal. Die PSC-Ausscheidung ist bei den 3 Pat. mit erhöhter PT-Ausscheidung (S.E., Nr.2,●; F.M., Nr.4,■; J.L., Nr.1,×) und außerdem bei Pat. K.R. (Nr.6,▲) deutlich erhöht.

Die Ergebnisse nach ACTH-Verabfolgung zeigen Tabelle VIII und Abbildung 2.

Dabei ergibt sich bei Pat. K.R. (Nr.6,▲), bei der der Ausgangswert für PT im Normbereich liegt, die Ausscheidung der PSC aber erhöht ist, ein Anstieg der PD-, PT-

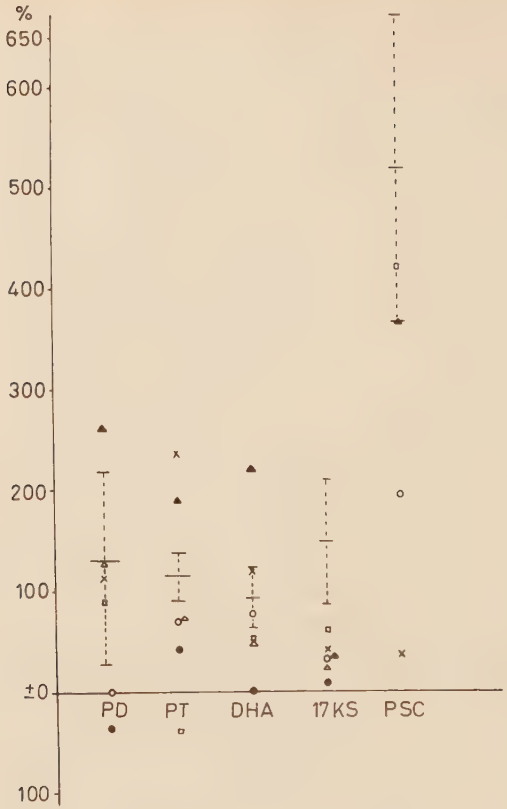

Abb. 2:

Anstieg von Pregnandiol (PD), Pregnantriol (PT) Dehydroepiandrosteron (DHA), der 17-Ketosteroide (17-KS) und der Porter-Silber-Chromogene (PSC) im Urin nach ACTH in % des Ausgangswertes (6 Fälle)

× = J.L. (Nr.1)
● = S.E. (Nr.2)
○ = T.H. (Nr.3)
□ = R.C. (Nr.5)
▲ = K.R. (Nr.6)
△ = B.E. (Nr.7)
$\frac{T}{I}$ = Mittelwert und Schwankungsbereich bei innersekretorisch Gesunden

und DHA-Ausscheidung, der deutlich oberhalb der normalen Variationsbreite liegt, während der Anstieg der 17-KS- und PSC-Ausscheidung unterhalb des Normbereichs liegt.

Bei Pat. J.L. (Nr.1,×), bei der der Ausgangswert für PT und die PSC deutlich, für DHA stark erhöht ist, findet sich ebenfalls ein deutlicher Anstieg von PT nach ACTH; der Anstieg von DHA liegt im Normbereich, der der PSC unterhalb desselben. Bei Pat. S.E. (Nr.2,●), bei der die Ausgangswerte (PD, PT, 17-KS, DHA, PSC) stark erhöht sind, liegt der Anstieg in % des Ausgangswertes für sämtliche Bestimmungen unterhalb der normalen Variationsbreite. Bei 3 weiteren Pat. (T.H., Nr.3,○; R.C., Nr.5,□; B.E., Nr.7,△) mit erhöhter DHA-Ausscheidung im Ausgangswert, und sonst, bis auf die leicht verminderte PSC-Ausscheidung von Pat. T.H. (Nr.3,○) normaler Steroidausscheidung, findet sich bei Pat. T.H. (Nr.3,○) ein normaler DHA-Anstieg, bei der Pat. R.C. (Nr.5,□) ein normaler Anstieg der PD- und PSC-Ausscheidung und bei Pat. B.E. (Nr.7,△) ein normaler PD-Anstieg, während die Ausscheidung der übrigen Werte unzureichend ist.

Unter Dexamethason (Tabelle VII) ergibt sich allgemein in Abhängigkeit von der Dosis eine mehr oder weniger deutlich ausgeprägte Verminderung der Steroidausscheidung.

3. Konstitutioneller Hirsutismus

Von den 8 Pat. mit konstitutionellem Hirsutismus (wichtige Punkte der Kasuistik siehe Tabelle IX) weisen alle, außer Pat. J.J. (Nr.9) eine vermehrte Behaarung des Gesichts auf. Die Pat. J.J. (Nr.9), S.E.(Nr.11) und G.B. (Nr.15) haben deutlich vermehrte Achsel- und Schambehaarung vom virilen Typ. Bei Pat. T.E. (Nr.8), S.M. (Nr.10) und P.E. (Nr.14) ist die Achsel- und Schambehaarung mäßig vermehrt, deren viriler Typ nur angedeutet. Vermehrte Körperbehaarung, und diese nur in der Sakralgegend, zeigt

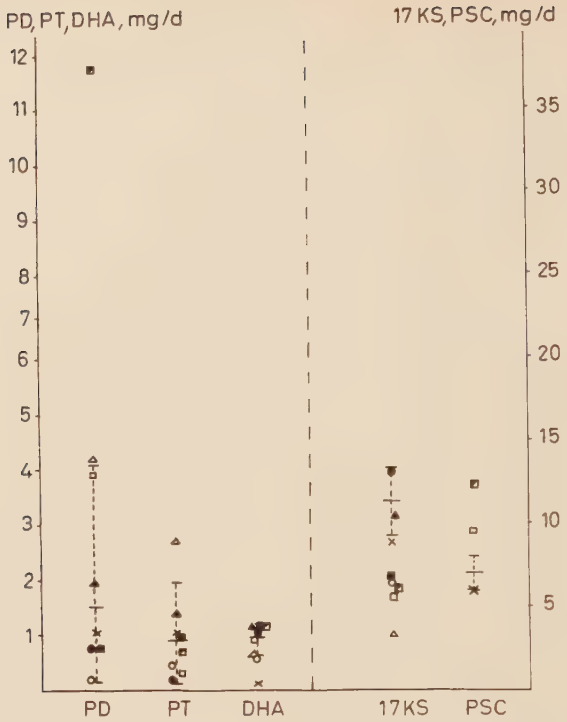

Abb. 3:

Pregnandiol (PD), Pregnantriol (PT), Dehydroepiandrosteron (DHA), 17-Ketosteroide (17-KS) und Porter-Silber-Chromogene (PSC) im Urin beim konstitutionellen Hirsutismus (8 Fälle)

× = T.E. (Nr.8)
● = J.J. (Nr.9)
○ = S.M. (Nr.10)
■ = S.E. (Nr.11)
□ = W.F. (Nr.12)
▲ = R.H. (Nr.13)
△ = P.E. (Nr.14)
◪ = G.B. (Nr.15)
$\frac{\top}{\perp}$ = Mittelwert und Schwankungsbereich bei innersekretorisch Gesunden

Pat. G.B. (Nr.15) deutlich, mäßig Pat. T.E. (Nr.8). Die Extremitätenbehaarung ist nur bei Pat. T.E. (Nr.8) deutlich und bei Pat. J.J. (Nr.9) mäßig vermehrt. Adipositas findet sich bei 4 Pat. (J.J., Nr.9; S.E., Nr.11; W.F., Nr.12; G.B., Nr.15). Leichte Periodenstörungen zeigen 3 Pat. (S.M., Nr.10; S.E., Nr.11; R.H., Nr.13). Außerdem zeigt Pat. G.B. (Nr.15) kräftig ausgeprägte Muskulatur. Das Vorliegen eines Stein-Leventhal Syndroms oder einer Virilisierung am Genitale ist durch gynäkologische Untersuchung ausgeschlossen.

Einen Überblick über die Ausscheidung von PD, PT, der 17-KS, DHA und der PSC gibt Tabelle X und Abbildung 3 in einer Punktdarstellung.

Die PD-Ausscheidung liegt bei den untersuchten Pat. mit konstitutionellem Hirsutismus innerhalb des Normbereiches, mit Ausnahme von Pat. P.E. (Nr.14,Δ) und Pat. G.B. (Nr.15,◩). Die PT-Ausscheidung ist ebenfalls bei Pat. P.E. (Nr.14,Δ) gegenüber der Norm erhöht, bei allen anderen Pat. im Normbereich. Die DHA-Ausscheidung ist im Gegensatz zum adrenalen Hirsutismus beim konstitutionellen Hirsutismus nicht erhöht. Die 17-KS-Ausscheidung ist normal bis leicht vermindert, die PSC-Ausscheidung normal bis leicht erhöht.

Bei Pat. W.F. (Nr.12) wurde ein ACTH-Test durchgeführt. Dabei steigt die DHA-Ausscheidung um 265 % des Ausgangswertes an (normal 70 - 125 %). Dieser vermehrte Anstieg der DHA-Ausscheidung läßt einen latenten 3ß-Hydroxy-Steroiddehydrogenasemangel vermuten. Der Anstieg der 17-KS liegt im Normbereich, der Anstieg der PD- und PT-Ausscheidung unterhalb desselben.

Abb. 4:

Pregnandiol (PD), Pregnantriol (PT), Dehydroepiandrosteron (DHA), Porter-Silber-Chromogene (PSC) und 17-Ketosteroide (17-KS) im Urin beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom (3 Fälle)

× = F.H. (Nr.16)
● = S.D. (Nr.17)
O = S.R. (Nr.18)
⊤ = Mittelwert und Schwankungsbereich bei innersekretorisch Gesunden

4. Kongenitales adrenogenitales Syndrom
(C_{21}-Hydroxylasemangel)

Bei den 3 Pat. F.H. (Nr.16), S.D. (Nr.17) und S.R. (Nr.18) mit C_{21}-Hydroxylasemangel der Nebenniere (wichtige Punkte der Kasuistik siehe Tabelle XI) findet sich bei der Untersuchung: muskulärer Kleinwuchs, tiefe und rauhe Stimme, männlich ausgeprägte Muskulatur, besonders der Arme und Beine, starker Hirsutismus des Gesichts mit Bartbildung an Oberlippe, Wange und Kinn, sowie starke Behaarung der Extremitäten. Der Hirsutismus besteht seit der Kindheit, hat sich aber nach der Adrenarche verstärkt. Scham- und Axillarbehaarung stark vermehrt und von männlichem Typus, keine Mammae. Gynäkologisch findet sich bei Pat. F.H. (Nr.16) Amenorrhoe, Clitorishypertrophie und androgenes Bild des Vaginalsekretes. Pat. S.D. (Nr.17) und S.R. (Nr.18) bieten das Bild eines Pseudohermaphroditismus femininus, mit Phallus mit Präputium und Hypospadie, ohne Ausbildung von Uterus und Vagina. Der Blutdruck und Elektrolythaushalt war bei den 3 Pat. normal.

Einen Überblick über die Ausscheidung von PD, PT, der 17-KS, DHA und der PSC gibt Tabelle XII und Abbildung 4 in einer Punktdarstellung.

Die PD-Ausscheidung ist bei Pat. F.H. (Nr.16,×) und Pat. S.D. (Nr.17,●) sehr stark, und bei Pat. S.R. (Nr.18,O), deutlich gegenüber der Norm vermehrt. Die PT-Ausscheidung ist bei Pat. F.H. (Nr.16,×) exzessiv (13,53 mg/die), bei Pat. S.D. (Nr.17,●) und bei Pat. S.R. (Nr.18,O) stark erhöht (7,18 mg/die bzw. 6,20 mg/die). Alle 3 Pat. zeigen mit 40,66 mg/die (F.H.), 24,25 mg/die (S.D.) und 37,08 mg/die (S.R.) die exzessive, für das kongenitale adrenogenitale Syndrom charakteristische 17-KS-Ausscheidungsvermehrung, während die PSC-Ausscheidung bei Pat. F.H. (Nr.16,×) innerhalb des Normbereiches, bei Pat. S.D. (Nr.17,●) und bei Pat. S.R. (Nr.18,O) ver-

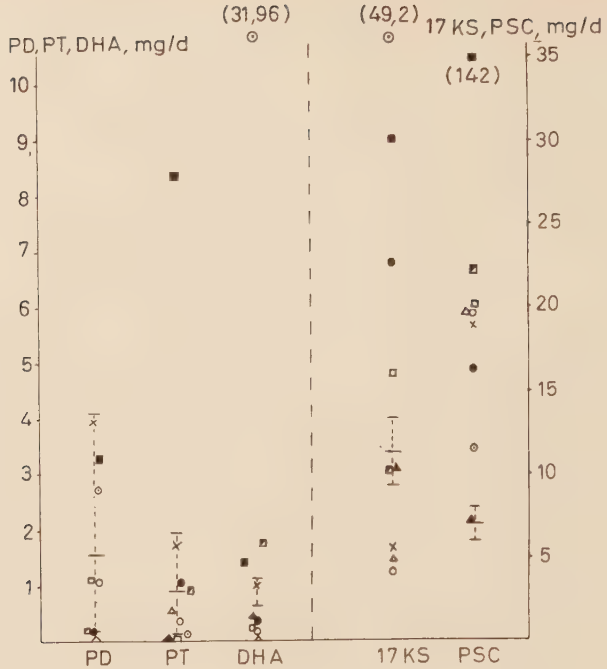

Abb. 5:

Pregnandiol (PD), Pregnantriol (PT), Dehydroepiandrosteron (DHA), 17-Ketosteroide (17-KS) und Porter-Silber-Chromogene (PSC) bei M.Cushing und dessen Mischformen (9 Fälle)

× = S.E. (Nr.19)
● = J.L. (Nr.20)
○ = G.G. (Nr.21)
■ = P.A. (Nr.22)
□ = Z.J. (Nr.23)
▲ = T.L. (Nr.24)
△ = B.M. (Nr.25)
◩ = K.J. (Nr.26)
⊙ = L.A. (Nr.27)
⊤/⊥ = Mittelwert und Schwankungsbereich bei innersekretorisch Gesunden

mindert ist. Die DHA-Ausscheidung ist bei Pat. S.D. (Nr. 17,●) nur mäßig, bei Pat. F.H. (Nr.16,×) und S.R. (Nr.18,O) deutlich erhöht.

Die Steroidausscheidung nach ACTH und Dexamethason wird bei Pat. F.H. (Nr.16,×) bestimmt. (Siehe Tabelle XII). Nach ACTH verdoppelt sich die PD-, PT- und DHA-Ausscheidung nahezu, während die 17-KS-Ausscheidung weniger ansteigt. Die PSC bleiben praktisch gleich. Nach Dexamethason sinkt die PD-Ausscheidung auf einen ganz geringen Teil des Ausgangswertes ab. Die PT-Ausscheidung vermindert sich auf etwa ein Drittel des Ausgangswertes. Die DHA-Ausscheidung sinkt auf 0, die PT-Ausscheidung auf 1 mg/d und die 17-KS-Ausscheidung auf 2,76 mg/d (Ausgangswert 40,66 mg/d) ab.

5. M.Cushing und dessen Mischformen

Die Steroidausscheidung im Urin wird bei 9 Pat. mit M.Cushing untersucht. Einen Überblick über die wichtigsten Punkte der Kasuistik gibt Tabelle XIII. Ergebnisse siehe Tabelle XIV und Abbildung 5.

Bei Pat. S.E. (Nr.19,×) mit einem Nebennierenadenom findet sich ein gerötetes und aufgedunsenes Gesicht, geblähtes Abdomen, muskelschwache Extremitäten mit vielen Hämatomen, leichte Barba an Kinn und Oberlippe, sowie verstärkte Lanugo im Wangenbereich. RR 205/110 mg Hg, Steroiddiabetes sowie Oligomenorrhoe seit 2 Jahren. Die PD-, PT- und DHA-Ausscheidung im Urin ist im oberen Grenzbereich der Norm. Die Ausscheidung der PSC ist stark erhöht. Die 17-KS-Ausscheidung ist deutlich vermindert gegenüber der Ausscheidung innersekretorisch Gesunder. Nach Verabfolgung von ACTH (siehe Tabelle XIV) steigt die PD- und PT-Ausscheidung auf 4,22 mg/d bzw. 6,71 mg/d an. Die PSC-Ausscheidung verdreifacht sich. Die 17-KS-Ausscheidung steigt leicht an. Unter Dexamethason sinkt die Ausscheidung von PD auf 1/8, von PT auf 0 und von DHA auf 2/3 des Ausgangswertes ab. Die Ausscheidung der PSC steigt um 1/4, während die 17-KS-Ausscheidung sich gegenüber dem Ausgangswert nur unwesentlich ändert.

Bei Pat. J.L. (Nr.20,●) mit einem Nebennierencarcinom findet sich eine mäßige Adipositas des Stammes, dabei nur mäßiger Muskelschwund, erheblich vermehrte Behaarung im Gesicht (rasierter Bart) und der Schultergegend, tiefe Stimme, sowie Akne an Brust, Hals und Rücken. Weiter findet sich ein ausgeprägter Steroiddiabetes, Hypertonie (235/100 mm Hg) und Hypokaliämie von 3,0 mval/l. Die PD-Ausscheidung ist an der unteren Grenze des Normalbereiches, die des DHA leicht vermindert. Die PT-Ausscheidung ist normal, die 17-KS- und PSC-Ausscheidung auf das Doppelte der Norm erhöht.

Bei Pat. G.G. (Nr.21,○) mit einem Hauptzelladenom der Hypophyse und cortisolbildender Hyperplasie der Nebennieren finden sich neben den Zeichen einer allgemeinen Gewebseinschmelzung, Muskelschwund, Osteoporose, Verlust der Elastizität der Haut mit breiten roten Striae, Schwund des Gefäßbindegewebes mit Neigung zu Purpura und Hämatomen, eine erheblich vermehrte Behaarung an Oberlippe und Wangen, sowie im Bereich des Rückens. RR 200/155 mm Hg, Hypokaliämie von 3,0 mval/l. Die PD- und PT-Ausscheidung ist im Normbereich, während die DHA- und 17-KS-Ausscheidung deutlich unter dem unteren Grenzbereich innersekretorisch Gesunder bleibt. Die PSC-Ausscheidung ist auf über das Doppelte der Norm erhöht. Nach ACTH (siehe Tabelle XIV) sinkt die PD-Ausscheidung auf die Hälfte des Ausgangswertes ab, während sich die Ausscheidung von PT wie bei innersekretorisch Gesunden verdoppelt. Die Ausscheidung der 17-KS steigt um die Hälfte des Ausgangswertes, die des DHA und der PSC geringer an. Unter 9α-Fluor-Hydrocortison sinkt die PD- und PT-Ausscheidung auf ein Drittel des Ausgangswertes ab. Die 17-KS-Ausscheidung steigt auf fast das Doppelte, das DHA auf das Achtfache des Ausgangswertes an. Die Ausscheidung der PSC erhöht sich um etwa 20 % des Ausgangswertes.

Bei Pat. P.A. (Nr.22,□) mit einem haselnußgroßen basophilen Hypophysenadenom und Hyperplasie beider Nebennieren findet sich ausgeprägter Muskelschwund der Extremitäten, Stammadipositas mit blauroten Striae, Osteoporose der Wirbelsäule und ein beträchtlicher Hirsutismus mit derbem Bart und erheblich vermehrter Behaarung der Schultern und der Brust, sowie eine ausgedehnte Akne im Brustbereich. Weiter findet sich eine Hypertonie (RR 180/100 mm Hg), eine Hypokaliämie von 2,8 mval/l und ein Steroiddiabetes. Die PD-Ausscheidung befindet sich am oberen Grenzbereich der Norm. Die PT-, 17-KS- und PSC-Ausscheidung ist mit 8,6 mg/d bzw. 30,13 mg/d bzw. 142 mg/d exzessiv gesteigert, während die DHA-Ausscheidung gegenüber der Norm verdoppelt ist. Unter 9α-Fluor-Hydrocortison (siehe Tabelle XIV) sinkt die Ausscheidung von PD, PT, der 17-KS und der PSC auf etwa 2/3 des Ausgangswertes ab, während sich die Ausscheidung von DHA nur wenig vermindert.

Pat. Z.J. (Nr.23,□) mit geringer Ausweitung der Sella bei basophilem Hypophysenadenom zeigt bei der Untersuchung eine Stammadipositas mit blauroten Striae, angedeutetes Vollmondgesicht und mäßigen Muskelschwund im Bereich der Extremitäten, kräftige Behaarung der Wangen, außerdem eine prädiabetische Stoffwechsellage, Hypertonie (RR 170/100 mm Hg) und eine mäßige Osteoporose der Wirbelsäule. Die PD-Ausscheidung liegt im Bereich der Norm. Die PT- und DHA-Ausscheidung ist gegenüber der Norm vermindert, die 17-KS- und PSC-Ausscheidung im Vergleich zu innersekretorisch Gesunden stark erhöht. Nach Verabfolgung von ACTH (siehe Tabelle XIV) steigt die PD- und 17-KS-Ausscheidung nur um einen im Schwankungsbereich der Methode liegenden Betrag an. Eine PT-Ausscheidung ist nicht nachzuweisen. Die DHA- und PSC-Ausscheidung steigt um etwa die Hälfte des Ausgangswertes an.

Pat. T.L. (Nr.24,Δ) zeigt eine Stammadipositas mit blauroten Striae, ein angedeutetes Vollmondgesicht mit verstärkter Lanugo im Bereich der Wangen und eine Hypertonie (RR 180/100 mm Hg). Die Ausscheidung von PT und DHA ist leicht vermindert, die der 17-KS normal. Die PSC-Ausscheidung liegt mit 7,3 mg/d innerhalb des Normbereichs. Nach Dexamethason (siehe Tabelle XIV) beträgt die Ausscheidung von PD 0,27 mg/d, die Ausscheidung von DHA und der PSC vermindert sich auf 12 bzw. 20 % des Ausgangswertes. Eine PT-Ausscheidung ist nicht nachzuweisen, die 17-KS sinken um 20 % des Ausgangswertes ab.

Bei Pat. B.M. (Nr.25,Δ) finden sich eine Stammadipositas mit breiten blauroten Striae, muskelschwache Extremitäten, ein gerötetes volles Gesicht, eine Hypertonie (RR 170/110 mm Hg) und eine Osteoporose der Wirbelsäule, außerdem eine prädiabetische Stoffwechsellage und eine Hypokaliämie von 2,8 mval/l. Die Ausscheidung von PD liegt niedriger als bei innersekretorisch Gesunden, die von PT ist normal. Die 17-KS- und DHA-Ausscheidung ist deutlich gegenüber der Norm vermindert, die der PSC stark erhöht. Unter ACTH (siehe Tabelle XIV) steigt die Ausscheidung von PD und DHA auf 0,41 mg/d bzw. 0,10 mg/d, die von PT sinkt auf etwa 2/3 des Ausgangswertes ab. Die 17-KS- und PSC-Ausscheidung verdoppelt sich gegenüber dem Ausgangswert.

Bei Pat. K.J. (Nr.26,◩) finden sich Stammadipositas mit breiten blauroten Striae im Bereich des Abdomens, eine Hypertonie (RR 140/100 mm Hg), Barba besonders an Oberlippe und Wangen, vermehrte Behaarung an Unterarmen und Beinen, allgemeine Kraftlosigkeit, Beinödeme, Hypokaliämie und seit 3 Jahren Diabetes. Außerdem ist sie seit 2 Jahren oligo- und seit 5 Monaten amenorrhoisch und hat seit etwa 1/2 Jahr einen Exophthalmus, links stärker als rechts. PD, PT und die 17-KS liegen im

Normbereich. Die DHA-Ausscheidung ist gegenüber innersekretorisch Gesunden mäßig, die der PSC stark vermehrt.

Bei Pat. L.A. (Nr.27,⊙) finden sich zunehmende Kraftlosigkeit, muskelschwache Extremitäten, Stammfettsucht mit breiten roten Striae, Hypertonie (RR 220/120 mm Hg), vermehrte Lanugo im Gesicht, prädiabetische Stoffwechsellage, Akne an Brust und Rücken, sowie seit einem Jahr Oligo- und seit 6 Monaten Amenorrhoe. Außerdem finden sich Osteoporose der Wirbelsäule, Hypokaliämie, sowie eine euthyreote Struma. Das Röntgenbild des Schädels zeigt eine geringe Ausweitung der Sella. Die Ausscheidung von PD ist normal, die von PT liegt mit 0,15 mg/d an der unteren Grenze der Norm. Die PSC sind mäßig, DHA und 17-KS stark erhöht.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß lediglich Fall Nr.22 (■ = P.A.) mit einer starken Progredienz eine beträchtlich vermehrte Pregnantriolausscheidung zeigt; sonst liegt die Pregnandiol- und -triolausscheidung bei den Fällen mit M.Cushing (Nr.19 - 27) im Normbereich bzw. an der unteren Normgrenze. Die Porter-Silber-Chromogene sind erhöht mit Ausnahme des Falles Nr.24 (▲ = T.L., weitgehend inaktive Form des M.Cushing). Bei den progredienten Fällen Nr.22 (■ = P.A.), Nr.26 (◩ = K.J.) und Nr.27 (⊙ = L.A.) ist darüber hinaus eine deutlich vermehrte Ausscheidung von Dehydroepiandrosteron festzustellen, bei Nr.22 und Nr.27 auch der 17-Ketosteroide, schließlich bei den Mischformen Nr.20 (● = J.L.) und Nr.23 (□ = Z.J.) In den übrigen Fällen ist die Ausscheidung der 17-Ketosteroide und von Dehydroepiandrosteron normal bis vermindert.

Unter ACTH (siehe Tabelle XIV) findet sich lediglich bei Fall Nr.19 (S.E.) ein stärkerer Anstieg von Pregnantriol und Pregnandiol, sonst ist kein wesentlicher Unterschied gegenüber den Ausgangswerten festzustellen. In dem genannten Fall kommt es auch zu einer maximalen Steigerung der Porter-Silber-Chromogenausscheidung, die bei den übrigen Fällen zwar beträchtlich, aber nicht derartig ausgeprägt ist. 17-Ketosteroide und Dehydroepiandrosteron zeigen nur einen geringfügigen oder gar keinen Anstieg. Unter Dexamethason läßt sich lediglich

bei Fall Nr.19 ein stärkerer Abfall von Pregnandiol und Pregnantriol erzielen, sonst ist er wie bei den Gruppenbestimmungen unausreichend bzw. überhaupt nicht vorhanden mit Ausnahme der Suppression der Porter-Silber-Chromogene, des Pregnantriols und von Dehydroepiandrosteron bei Fall Nr.24 (T.L.).

IV. Diskussion

Bei einem Vergleich der Ergebnisse bei innersekretorisch Gesunden mit bisherigen gaschromatographischen Bestimmungen des Harnpregnandiols und -triols (Tabelle XV) ergibt sich im allgemeinen eine gute Übereinstimmung, besonders mit den Werten von DORFMAN (45). Der höhere Mittelwert für die Pregnandiolausscheidung mit entsprechend größerer Schwankungsbreite in der Lutealphase bei KIRSCHNER (33) und der niedrigere für die Pregnantriolausscheidung mit geringerer Variationsbreite von TAKAYASU (32) sind daher eher durch den individuellen Fehler bei der jeweils relativ kleinen Zahl von Probanden als durch den methodischen Unterschied der Vorreinigung und Derivatbildung bedingt.

Legt man die Variationsbreite der Werte bei innersekretorisch Gesunden zu Grunde, so zeigen die Ergebnisse beim adrenalen Hirsutismus in 3 von 7 Fällen (Nr.1, 2, 4) eine erhöhte Pregnantriolausscheidung, in einem 4.Fall (Nr.6) nach ACTH. Diese Befunde sind mit einem alleinigen 3ß-Hydroxy-Steroiddehydrogenasemangel der Nebenniere, der in allen Fällen je nach dem Ausmaß des Enzymdefektes zu einer mehr oder weniger stark erhöhten Dehydroepiandrosteronausscheidung führt (20, 21), nicht zu erklären, desgleichen die in den 4 Fällen vermehrte Aus-

scheidung der Porter-Silber-Chromogene. Ein alleiniger Mangel an 3ß-Hydroxy-Steroiddehydrogenase beeinträchtigt die Umwandlung von Pregnenolon und 17-Hydroxypregnenolon in Progesteron und 17-Hydroxyprogesteron und verhindert somit - wie in den übrigen Fällen - eine vermehrte Bildung von dessen Abbauprodukt Pregnantriol. Für die weiteren Syntheseschritte steht zu wenig Substrat zur Verfügung, so daß Corticosteron- und Cortisolbildung erschwert sind. Man findet dementsprechend keine vermehrte Ausscheidung der Porter-Silber-Chromogene (Fälle Nr.3, 5, 7). Die in den Fällen Nr.2 und 4 bestehende Blutdruckerhöhung und erhebliche Adipositas sowie eine prädiabetische Stoffwechsellage bei Fall Nr.6 sind deshalb ungewöhnlich, ebenfalls die starke Ausprägung des Hirsutismus beim 3ß-Hydroxy-Steroiddehydrogenasemangel des Erwachsenen, bei welchem die zur Testosteronbildung führenden Vorstufen im allgemeinen in geringerem Maße anfallen (21), wenn man von der Dehydroepiandrosteron-bildenden Hyperplasie bei relativ stärkerem Enzymmangel und kompensatorisch stärker erhöhter ACTH-Sekretion mit deutlich vermehrter Testosteronbildung und virilen Zügen absieht (Fall Nr.1).

Diese Befunde werden durch einen zusätzlich zum 3ß-Hydroxy-Steroiddehydrogenasemangel bestehenden manifesten bzw. latenten C_{11}-Hydroxylasemangel erklärt. Beim C_{11}-Hydroxylasemangel (3, 6, 7, 13, 14, 17, 21, 26, 27, 38) ist die Umwandlung von Cortexon in Corticosteron bzw. von 11-Desoxycortisol in Cortisol beeinträchtigt und demzufolge unter verstärkter ACTH-Einwirkung die 11-Desoxycortisolsekretion gesteigert, desgleichen die 11-Desoxycortisol- und Tetrahydro-11-Desoxycortisolausscheidung im Urin mit charakteristisch erhöhten Porter-Silber-Chromogenen in den Fällen Nr.1, 2, 4, 6. Außerdem ist die 17-Hydroxyprogesteronbildung vermehrt und damit die Ausscheidung seines Abbauproduktes Pregnantriol (4, 8, 15, 16, 40). Die Glucokortinwirkung des beträchtlich vermehrten 11-Desoxycortisols führt zu einer erheblichen Adipositas mit prädiabetischer

Stoffwechsellage, die Hypertonie ist Folge einer gesteigerten Cortexonbildung. Die stärkere Ausprägung des Hirsutismus entspricht der stärkeren Behinderung der Nebennierenhormonbiosynthese als beim alleinigen 3ß-Hydroxy-Steroiddehydrogenasemangel oder C_{11}-Hydroxylasemangel durch einen doppelten Fermentdefekt, wie er bisher nur von JAYLE u. Mitarb. (30) für den C_{21}-Hydroxylasemangel (kombinierter C_{21}- und C_{11}-Hydroxylasemangel) beschrieben wurde. Die Überbrückung des doppelten Fermentdefektes durch eine beträchtlich gesteigerte ACTH-Sekretion geschieht nicht nur auf Kosten einer verstärkten 11-Desoxycortisol- und 17-Hydroxyprogesteronproduktion, sondern auch einer vermehrten Testosteronbildung aus Vorstufen.

Bei den Fällen mit alleinigem 3ß-Hydroxy-Steroiddehydrogenasemangel (Nr.3, 5, 7) ist ebenfalls bereits eine erhebliche ACTH-Sekretion anzunehmen, die allerdings in ihrem Ausmaß nicht ganz an die von Fall Nr.2 mit doppeltem Fermentdefekt heranreicht. Unter exogenem ACTH steigt in diesen Fällen lediglich einmal Dehydroepiandrosteron ausreichend an (Nr.3), sonst ist der Dehydroepiandrosteron- und 17-KS-Anstieg unausreichend, praktisch 0 jedoch im Fall Nr.2, etwas höher im Falle Nr.1. Das Verhalten entspricht dem der Dehydroepiandrosteron-bildenden Hyperplasie, bei welcher die NNR zu keiner größeren Steigerung der Dehydroepiandrosteronsekretion gegenüber dem steady state mehr fähig ist (19). Wie eine latente Cortisolinsuffizienz in den niedrigen Ausgangswerten der Porter-Silber-Chromogene (Fall Nr.3, 5, 7) und ihrer unausreichenden Zunahme unter exogenem ACTH zum Ausdruck kommt (mit Ausnahme von Fall Nr.5 mit 60E Cortrophine-Z je 12 Tg. und Fall Nr.6), so müßte man auch eine Zunahme der vom Dehydrogenasesystem unabhängigen Dehydroepiandrosteronbildung in einem größeren Ausmaß erwarten, jedoch befindet sich die NNR bereits in einem dermaßen stark aktivierten Zustand, daß sie nur noch auf längere ACTH-Gabe mit einer weiteren Hyperplasie zu reagieren vermag.

Das gilt ebenfalls für den verminderten bzw. ausbleibenden Anstieg der bereits im steady state erheblich vermehrten Pregnantriol- und -diolausscheidung bei dem relativ stärkeren zusätzlichen C_{11}-Hydroxylasemangel des Falles Nr.2, während bei geringerem zusätzlichen Enzymdefekt (Fall Nr.1) mit leicht erhöhtem Pregnantriol- und normalem Pregnandiolausgangswert der Anstieg von Pregnantriol unter exogenem ACTH überhöht, von Pregnandiol normal ist. Dafür läßt sich im letztgenannten Fall aber eine weitere Steigerung der 11-Desoxy-Cortisolsekretion, wie man aus dem geringen Anstieg der Porter-Silber-Chromogene ablesen kann, nicht erzielen. Ein deutlicher Anstieg der Pregnantriol- und -diolausscheidung findet bei dem latenten zusätzlichen C_{11}-Hydroxylasemangel des Falles Nr.6 statt. Hier ist auch der Mangel an 3ß-Hydroxy-Steroiddehydrogenase weniger ausgeprägt. Das im steady state nur leicht vermehrte Dehydroepiandrosteron steigt unter ACTH kräftig an, die Ausscheidung der Porter-Silber-Chromogene erreicht die untere Grenze der Norm (möglicherweise z.T. auf Kosten einer gesteigerten 11-Desoxycortisolsekretion).

Für einen zusätzlichen C_{11}-Hydroxylasemangel gibt es danach zwei Erklärungsmöglichkeiten:

1. ein angeborener Fermentmangel der Nebenniere,

2. ein erworbener Fermentmangel im Sinne einer intraadrenalen C_{11}-Hydroxylasehemmung durch Dehydroepiandrosteron, Dehydroepiandrosteronsulfat und Testosteron (48).

Eine derartige erworbene Hemmung der C_{11}-Hydroxylase kann man sich bei Pat. J.L. (Nr.1) mit einer stark vermehrten Dehydroepiandrosteron- bzw. Dehydroepiandrosteronsulfatbildung und nachfolgend gesteigerter Testosteronbildung aus Vorstufen vorstellen. Hierfür spricht auch, daß die C_{11}-Hydroxylasehemmung nicht erheblich ist. Bei Pat. S.E. (Nr.2) und F.M. (Nr.4) ist die Dehydroepiandrosteronbildung, gemessen an der Dehydroepiandrosteronausscheidung, nicht so stark vermehrt, wie bei der Dehydroepiandrosteron-bildenden Hyperplasie

im ersten Falle, die Pregnantriolausscheidung aber wesentlich mehr als dort erhöht, was für einen stärkeren, wohl angeborenen zusätzlichen Defekt der C_{11}-Hydroxylase spricht. Im Falle K.R. (Nr.6) mit geringerem kombiniertem Enzymmangel ist nicht zu entscheiden, ob der C_{11}-Hydroxylasemangel angeboren oder erworben ist.

Beim sog. k o n s t i t u t i o n e l l e n H i r s u t i s m u s , bei dem ein Stein-Leventhal-Syndrom durch gynäkologische Untersuchung ausgeschlossen wurde, liegt die Pregnandiol- und -triolausscheidung in 6 von 8 Fällen im Normbereich. Das stimmt mit den Ergebnissen von DORFMAN (45), der allerdings auf eine Klassifizierung der Ätiologie des Hirsutismus verzichtete, überein. Eine Ausnahme bilden die Fälle Nr.14 und 15. Bei Pat. P.E. (Nr.14) mit erhöhtem Pregnantriol und -diol muß offen bleiben, ob es sich um einen leichten zusätzlichen C_{21}- oder C_{11}-Hydroxylasemangel handelt, da die Porter-Silber-Chromogene nicht bestimmt wurden. Darüber hinaus zeigt Pat. G.B. (Nr.15) eine erhöhte Pregnandiolausscheidung, die vorläufig nicht erklärt werden kann, ferner eine leichte Vermehrung der Porter-Silber-Chromogene wie auch Pat. W.F. (Nr.12) bei mäßiger Adipositas ohne prädiabetische Stoffwechsellage. Die Dehydroepiandrosteronausscheidung liegt in allen Fällen im Normbereich oder darunter. Sie steigt unter ACTH bei Fall Nr.12 (W.F.) stärker an als der Norm entspricht, was auf einen latenten 3ß-Hydroxy-Steroiddehydrogenasemangel hindeutet.

Beim k o n g e n i t a l e n a d r e n o g e n i t a l e n S y n d r o m findet sich die für den C_{21}-Hydroxylasemangel charakteristische stark vermehrte Ausscheidung von Pregnantriol und -diol. Für Pregnantriol ergeben sich 13,53; 7,18 und 6,2; bei DORFMAN (45) 4,31 und 1,1; bei TAKAYASU (32) 25,4; 22,3; 20,6; 16,3; und 9,6 mg/d. Darüber hinaus sprechen auch die übrigen Befunde eindeutig für diesen beim Erwachsenen schweren und seltenen Fermentdefekt. Er wird durch eine beträchtlich gesteigerte ACTH-Bildung auf Kosten einer NN-Hyperplasie mit erheblicher Testosteronbildung aus Vorstufen überbrückt (21).

Von den Fällen mit M. C u s h i n g und dessen Mischformen weist nur Nr.22 mit starker Progredienz eine Pregnantriolausscheidung auf, die mit 8,6 mg/d den Normbereich innersekretorisch Gesunder wie bei einem Fall von DORFMAN (45) mit 8,46 mg/d übersteigt, wahrscheinlich im Rahmen der beträchtlich gesteigerten Cortisolbiosynthese. Sonst liegen die Werte für Pregnandiol- und -triol im Normbereich und an der unteren Normgrenze. Die weiteren Befunde beruhen auf einer Steigerung der Cortisolbiosynthese bzw. der dazu parallel gehenden Androgenbiosynthese.

V. Zusammenfassung

1. Es wird eine gaschromatographische Bestimmung des Harnpregnandiols- und -triols nach Glucuronidase-hydrolyse, kontinuierlicher Ätherextraktion, Girard-Trennung, Vorreinigung des Extraktes an der Kieselgelsäule und Acetylierung beschrieben.

2. In mg/d betragen die mittleren Normwerte bei Männern für Pregnandiol 0,45 (Schwankungsbreite 0,15 - 0,72), für Pregnantriol 0,59 (0,3 - 0,89). Sie entsprechen in der Höhe etwa mittleren Normwerten bei Frauen in der Proliferationsphase (für Pregnandiol 0,44; 0,16 - 0,84; für Pregnantriol 0,63; 0,12 - 1,36 mg/d), in der Sekretionsphase finden sich in mg/d für Pregnandiol 2,52 (1,18 - 4,1), für Pregnantriol 0,92 (0,19 - 1,94).

3. Bei 7 Fällen von adrenalem Hirsutismus der Frau (3ß-Hydroxy-Steroiddehydrogenasemangel) sind 1mal Pregnantriol und -diol, 2mal Pregnantriol und 1mal Pregnantriol und -diol unter ACTH vermehrt. Nach der weiteren Funktionsanalyse der Nebenniere und in Zusammenhang mit dem klinischen Bild handelt es sich hierbei um einen zusätzlichen manifesten bzw. latenten C_{11}-Hydroxylasemangel, dessen Ätiologie diskutiert wird.

4. Bei 8 Fällen von sog. konstitutionellem Hirsutismus sind 1mal Pregnantriol und -diol leicht, letzteres 1mal stärker erhöht. Im 1.Fall kann die Möglichkeit eines C_{11}-Hydroxylasemangels nicht bewiesen, das erhöhte Pregnandiol im 2.Fall nicht erklärt werden. In einem 3.Fall besteht ein latenter 3ß-Hydroxy-Steroid-dehydrogenasemangel der Nebenniere.

5. Bei allen 3 Fällen von kongenitalem adrenogenitalem Syndrom (C_{21}-Hydroxylasemangel des Erwachsenen) sind Pregnantriol und -diol stark vermehrt.

6. Bei 9 Fällen von M.Cushing und dessen Mischformen läßt sich in 1 Fall mit erheblicher Progredienz eine vermehrte Pregnantriolausscheidung, wahrscheinlich im Rahmen der beträchtlich gesteigerten Cortisolbiosynthese nachweisen.

7. Das beschriebene Verfahren erscheint danach als Routinemethode für die Differenzierung des adrenalen Hirsutismus der Frau geeignet.

VI. Tabellen

T a b e l l e I

Übersicht über die Therapie der Patienten

Nr.	Name	Geschl.	Alter Jahre	ACTH	sonstige Therapie
			Normalfälle		
XI	K.E.	wbl	24	2 T.je 120E i.m.	
XV	C.P.	mnl	28	120E i.m.	
			Adrenaler Hirsutismus		
1	J.L.	wbl	27	40E i.v.	
2	S.E.	wbl	29	40E i.v.	Dexamethason 10T je 1 mg
3	T.H.	wbl	38	40E i.v.	Dexamethason 7T je 3 mg
4	F.M.	wbl	29		Dexamethason 6T je 3 mg
5	R.C.	wbl	19	Cortrophine-Z 12T je 60E	Dexamethason 8T je 3 mg
6	K.R.	wbl	29	40E i.v.	Dexamethason 3T je 3 mg
7	B.E.	wbl	18	40E i.v.	Dexamethason 5T je 3 mg
			Konstitutioneller Hirsutismus		
8	T.E.	wbl	28		
9	J.J.	wbl	21		
10	S.M.	wbl	22		
11	S.E.	wbl	23		
12	W.F.	wbl	37	40E i.v.	
13	R.H.	wbl	34		
14	P.E.	wbl	54		
15	G.B.	wbl	23		

Kongenitales adrenogenitales Syndrom
(C_{21}-Hydroxylasemangel)

16	F.H.	wbl	37	40E i.v.	Dexamethason 10T je 2 mg
17	S.D.	wbl	21		
18	S.R.	wbl	18		
		M.Cushing und dessen Mischformen			
19	S.E.	wbl	49	40E i.v.	Dexamethason 5T je 3 mg
20	J.L.	wbl	58		
21	G.G.	wbl	13	40E i.v.	9α-Fluor-Hydrocortison 4T je 2,5 mg
22	P.A.	wbl	46		9α-Fluor-Hydrocortison 10T je 2,5 mg
23	Z.J.	wbl	25	40E i.v.	
24	T.L.	wbl	34		Dexamethason 2T je 1 mg, 3T je 1,5 mg
25	B.M.	wbl	48	40E i.v.	
26	K.J.	wbl	42		
27	L.A.	wbl	47		

T a b e l l e II

Reproduzierbarkeit der Methode

Probe	PD	PT
1	4,13	0,18
2	3,95	0,21
3	3,96	0,18
Mittelwert:	4,01±4%	0,19±7%

T a b e l l e III

Fraktionierte Bestimmung der PD- und PT-Ausscheidung

Name:	Si.		B.		W.		K.		J.		S.	
	PD	PT	PD	PT	PD	PT	PD	PT	PD	PT	PD	PT
Frakt.1: 10 ml 2 % Äthanol in Dichlormethan	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Frakt.2: 10 ml 2 % Äthanol in Dichlormethan	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Frakt.3: 10 ml 10 % Äthanol in Dichlormethan	+++	+++	+++	++	+++	++	+++	++	++	+	+++	+
Frakt.4: 10 ml 10 % Äthanol in Dichlormethan	+	+++	++	++	++	+++	++	(+)	+++	+++	++	+++
Frakt.5: 10 ml 10 % Äthanol in Dichlormethan	(+)	(+)	-	-	-	(+)	(+)	(+)	-	(+)	-	(+)
Frakt.6: 10 ml 10 % Äthanol in Dichlormethan	-	-	-	-								
Frakt.7: 10 ml 10 % Äthanol in Dichlormethan	-	-	-	-								

- = kein Nachweis möglich,
+ = sehr wenig nachzuweisen,
(+) = Nachweis nur in Spuren (nicht zu berechnen),
++ = Nachweis deutlich und gut zu berechnen,
+++ = starker Nachweis von PD bzw. PT.

T a b e l l e IV

Retentionszeit einiger Steroide
(Schreibervorlauf 1 cm/min, Säulenbedingungen siehe unter C 2).

Pregnandion-(3,20)	4,65 cm
Pregnanol-(3α)-on-(20)-monoacetat	4,8 cm
Allopregnandion-(3,20)	5,0 cm
Progesteron	5,45 cm
Allopregnanol-(3ß)-on(20)-monoacetat	6,1 cm
Δ^5Pregnenol-(3α)-on-(20)-monoacetat	6,1 cm
Pregnandiol-(3α, 20α)-diacetat	7,0 cm
Allopregnandiol-(3α, 20α)-diacetat	7,0 cm
Allopregnandiol-(3ß, 20α)-diacetat	7,65 cm
Δ^5Pregnendiol-(3ß, 20α)-diacetat	7,6 cm
Pregnantriol-(3ß, 17α, 20α)-diacetat-(3α, 20α)	9,7 cm
Androstandiol-(3α, 17ß)-diacetat	4,3 cm
Δ^5Androstendiol-(3ß, 17α)-diacetat	4,45 cm
Δ^5Androstendiol-(3ß, 17ß)-diacetat	4,75 cm
Androstandiol-(3ß, 17ß)-diacetat	4,85 cm

T a b e l l e V

Methode	PD mg/24Std	PT mg/24Std
a)	7,25	1,75
b)	5,79	im PD enthalten
c)	6,65	0,89

T a b e l l e VI

Harnpregnandiol- und -triolausscheidung
bei innersekretorisch Gesunden

Nr.	Name	Geschl.	Alter Jahre	Zyklusphase	Pregnandiol mg/die	Pregnantriol mg/die
I	E.M.	w.	22	Prolif.Ph.	0,44	0,12
II	A.M.	w.	22	Prolif.Ph.	0,3	0,19
III	E.S.	w.	28	Prolif.Ph.	0,84	0,32
IV	K.B.	w.	33	Prolif.Ph.	0,16	1,33
V	E.W.	w.	37	Prolif.Ph.	0,39	1,36
VI	B.W.	w.	40	Prolif.Ph.	0,56	0,51
VII	C.W.	w.	41	Prolif.Ph.	0,42	0,61
			Mittelwert	:	0,44	0,63
			Schwankungsbereich	:	0,16 - 0,84	0,12 - 1,36
VIII	W.S.	w.	18	Sekret.Ph.	1,18	1,94
IX	W.B.	w.	20	Sekret.Ph.	1,32	0,53
X	E.K.	w.	23	Sekret.Ph.	4,01	0,19
XI	K.E.	w.	24	Sekret.Ph.	3,67	1,03
			Mittelwert	:	2,52	0,92
			Schwankungsbereich	:	1,18 - 4,01	0,19 - 1,94
Mittelwert (Prolif.- und Sekret.Phase)				:	1,48	0,75
Schwankungsbereich				:	0,16 - 4,01	0,12 - 1,94
XII	G.K.	m.	20		0,25	0,3
XIII	J.M.	m.	20		0,67	0,42
XIV	O.K.	m.	36		0,72	0,89
XV	C.P.	m.	28		0,15	0,77
			Mittelwert	:	0,45	0,59
			Schwankungsbereich	:	0,15 - 0,72	0,3 - 0,89

T a b e l l e VII

Wichtige Punkte der Kasuistik der Fälle mit adrenalem Hirsutismus

Nr.	Name	Alter Jahre	Konstitution	Adipositas	RR	Periodenstörung	Muskulatur	Akne	Hirsutismus				
									Gesicht	Körper	Arm	Bein	Scham- u. Axillarbehaarung (vir.T.)
1	J.L.	27	L	-	110/80	+	deutlich gezeichnet	-	+++	++	++	++	+++
2	S.E.	29	P.A.	++	150/90	+	kräftig	+	+++	+	+	+	++
3	T.H.	32	P	+		+	kräftig	-	++	++	-	+	+
4	F.M.	29	P	++	170/100	+	kräftig	+	+++	++	++	++	++
5	R.C.	19	P	+		+	kräftig	+	++	-	-	-	-
6	K.R.	29	P	+ prädiab. Stoffw.-lage		+	deutlich gezeichnet	-	++	-	-	-	-
7	B.E.	18	L.A.	-		+	kräftig	+	++	+	-	++	+

L = Leptosomer Körperbau
P = Pyknischer Typ
A = Athletischer Körperbau

\+ = vermehrt
++ = mäßig vermehrt
+++ = stark vermehrt

T a b e l l e VIII

Steroidausscheidung bei adrenalem Hirsutismus (mg/d)

Nr.	Name	Alter Jahre	Pregnan-diol	Pregnan-triol	17-Keto-steroide	Dehydro-epiandro-steron	Porter-Silber-Chromo-gene	Bemerkungen
1	J.L.	27	0,86	1,60	17,3	8,7	9,4	
			1,83	5,34	23,92	17,58	12,26	40E ACTH i.v.
2	S.E.	29	1,85	3,22	15,65	4,64	19,7	
			1,49	4,59	17,28	4,65	-	40E ACTH i.v.
			0,04	0,08	9,49	2,29	-	Dexamethason, 10T. je 1 mg
3	T.H.	38	0,95	1,32	10,2	3,44	4,73	
			0,94	2,25	13,57	6,08	13,91	40E ACTH i.v.
			0,04	0,09	1,69	0,6	0,67	Dexamethason, 7T. je 3 mg
4	F.M.	29	0,46	2,96	11,61	2,97	18,06	
			0,17	1,06	13,44	0,89	-	Dexamethason, 6T. je 3 mg
5	R.C.	19	0,35	0,49	12,28	2,76	5,64	
			0,66	0,39	19,63	4,2	29,24	Cortrophine-Z 12T. je 60E
			0,21	0,42	2,34	0,0	0,77	Dexamethason, 8T. je 3 mg
6	K.R.	29	0,63	0,67	10,63	2,28	10,4	
			2,28	1,93	13,96	7,5	48,44	40E ACTH i.v.
			0,19	0,54	5,37	0,11	-	Dexamethason, 3T. je 3 mg
7	B.E.	18	0,91	0,40	8,35	1,83	6,2	
			2,03	0,69	10,19	2,7	-	40E ACTH i.v.
			0,11	0,19	6,34	0,22	-	Dexamethason, 5 T. je 3 mg

T a b e l l e IX

Wichtige Punkte der Kasuistik der Fälle mit konstitutionellem Hirsutismus

Nr.	Name	Alter Jahre	Konstitution	Adipositas	Perioden-störung	Hirsutismus			
						Gesicht	Körper	Extremitäten	Scham- und Axillarbehaarung (viriler Typ)
8	T.E.	28	L	-	keine	+	+	++	+
9	J.J.	21	P	+	keine	-	-	+	++
10	S.M.	22	A.P.	-	Oligomenorrhoe	+	-	-	+
11	S.E.	23	P	+	Oligomenorrhoe	+	-	-	++
12	W.F.	37	A.L.	+	keine	+	-	-	-
13	R.H.	34	A.P.	-	Oligomenorrhoe	++	-	-	-
14	P.E.	54	L	-	keine	+	-	-	+
15	G.B.	23	P	+	keine	+	++	-	++

L = Leptosomer Körperbau
P = Pyknischer Körperbau
A = Athletischer Körperbau

\+ = vermehrt
++ = deutlich vermehrt
+++ = stark vermehrt

T a b e l l e X

Steroidausscheidung bei konstitutionellem Hirsutismus (mg/d)

Nr.	Name	Alter Jahre	Pregnan-diol	Pregnan-triol	17-Keto-steroide	Dehydro-epiandro-steron	Porter-Silber-Chromo-gene	Bemerkungen
8	T.E.	28	1,02	1,02	8,7	0,13	5,7	
9	J.J.	21	0,76	0,19	13,96	1,02	-	
10	S.M.	22	0,17	0,46	6,47	0,62	-	
11	S.E.	23	0,76	0,97	6,72	1,13	-	
12	W.F.	37	3,92	0,32	5,58	0,91	9,6	
			2,69	0,39	11,66	3,4	-	40E ACTH i.v.
13	R.H.	34	1,96	1,38	10,40	1,15	-	
14	P.E.	54	4,18	2,71	3,27	0,67	-	
15	G.B.	23	11,78	0,7	6,06	1,13	12,37	

Tabelle XI

Wichtige Punkte der Kasuistik der Fälle mit kongenitalem adrenogenitalem Syndrom (C_{21}-Hydroxylasemangel)

Nr.	Name	Alter Jahre	Minder-wuchs	prim. Amen-orrhoe	Musku-latur	tiefe Stimme	Mam-mae	Genitale	Hirsutismus				Vag.-se-kret	RR mmHg
									Ge-sicht	Kör-per	Extre-mitä-ten	Scham-Axillar-behaa-rung		
16	F.H.	37	+	+	kräftig	++	-	Clitoris-hypertro-phie 1 cm	+++	+++	+++	++ viril. Typ	mnl.	120/80
17	S.D.	29	+	+	kräftig	++	-	Pseudoherm-aphroditis-mus, kein Uterus, keine Vagina	+++	+	+++	++ viril. Typ	-	120/75
18	S.R.	18	+	+	kräftig	++	-	Pseudoherm-aphroditis-mus femininus, keine Vagina, kein Uterus	+++	++	++	++	-	130/80

\+ = vermehrt
++ = deutlich vermehrt
+++ = stark vermehrt

T a b e l l e XII

Steroidausscheidung bei kongenitalem adrenogenitalem Syndrom (mg/d)
(C_{21}-Hydroxylasemangel)

Nr.	Name	Alter Jahre	Pregnan-diol	Pregnan-triol	17-Keto-steroide	Dehydro-epiandro-steron	Porter-Silber-Chromo-gene	Bemerkungen
16	F.H.	37	19,98	13,53	40,66	5,05	7,18	
			35,9	24,12	47,55	9,75	7,9	40E ACTH i.v.
			0,29	5,16	2,76	0,0	1,0	Dexamethason, 10T. je 2 mg
17	S.D.	29	14,68	7,18	24,25	2,6	1,33	
18	S.R.	18	3,87	6,20	37,08	4,86	1,32	

Tabelle XIII

Wichtige Punkte der Kasuistik beim M.Cushing und dessen Mischformen

Nr.	Name	Alter Jahre	RR mmHg	Muskel-schwund	Osteo-porose	Stamm-fett-sucht	Striae	Steroid-diabetes	Hirsutismus				Hypo-kaliämie
									Barba	Lanugo	Extrem.	Körper	
19	S.E.	49	200/110	+	-	+	++	+	+	+	-	-	-
20	J.L.	58	235/100	+	+	+	-	++	++	+	+	++	-
21	G.G.	13	200/155	++	+	-	++	-	++	++	+	+	+
22	P.A.	46	180/100	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+
23	Z.J.	25	170/100	+	+	+	+	Prä-diabe-tes	-	++	-	-	-
24	T.L.	34	180/100	-	+	++	+	-	-	+	-	++	-
25	B.M.	48	170/110	+	+	++	+	Prä-diabe-tes	-	-	-	-	+
26	K.J.	42	140/100	++	-	++	+	++	+	+	++	+	+
27	L.A.	47	220/120	++	+	++	++	Prä-diabe-tes	++	++	++	-	+

\+ = vermehrt
++ = deutlich vermehrt
+++ = stark vermehrt

T a b e l l e XIV

Steroidausscheidung bei M.Cushing und dessen Mischformen (mg/d)

Nr.	Name	Alter Jahre	Pregnan-diol	Pregnan-triol	17-Keto-steroide	Dehydro-epiandro-steron	Porter-Silber-Chromo-gene	Bemerkungen
19	S.E.	49	3,95	1,71	5,58	0,97	18,84	
			4,22	6,71	5,83	0,71	63,12	40E ACTH i.v.
			0,46	0	5,48	0,65	24,23	Dexamethason, 5T. je 3 mg
20	J.L.	58	0,17	1,04	22,76	0,34	16,34	
21	G.G.	13	1,08	0,37	4,2	0,18	19,71	
			0,48	0,72	6,16	0,19	21,29	40E ACTH i.v.
			0,31	0,12	7,0	1,5	23,95	9α-F-Hydro-cortison 10T. je 2,5 mg
22	P.A.	46	3,3	8,6	30,13	1,39	142,0	
			1,89	5,36	18,09	1,3	93,3	9α-F-Hydro-cortison 10T. je 2,5 mg
23	Z.J.	25	1,10	0,1	16,18	0,26	20,0	
			1,16	0	16,60	0,40	29,62	40E ACTH i.v.
24	T.L.	34	-	0,12	10,75	0,45	7,3	
			0,27	0	8,86	0,06	1,5	Dexamethason 2T. je 1 mg u. 3T. je 1,5 mg
25	B.M.	48	0,06	0,54	4,9	0,02	19,27	
			0,41	0,36	9,84	0,10	44,9	40E ACTH i.v.
26	K.J.	42	0,16	0,89	10,35	1,72	22,10	
27	L.A.	47	2,74	0,15	49,2	31,96	11,55	

Tabelle XV

Pregnandiol- und -triolnormalwerte im Urin (mg/d)

Publ. Jahr	Autoren	Geschlecht	Alter Jahre	Pregnandiol Mittelwert	Pregnandiol Variationsbreite	Pregnandiol Zahl der Unters.	Pregnantriol Mittelwert	Pregnantriol Variationsbreite	Pregnantriol Zahl der Unters.
1963	Kirschner und Lipsett (33)	m.	-	0,41	0,23 - 0,57	4	0,89	0,36 - 1,83	7
		w. Prolif.Ph.	-	0,55	0,2 - 0,91	8	0,77	0,21 - 2,1	9
		w. Sekr.Ph.	-	4,0	1,8 - 7,5	8			
1965	Raman, Avramov, Mc Niven u. Dorfman (44)		27 - 29	0,21	0,13 - 0,29	2	1,0	0,9 - 1,1	2
			22	0,6		1	0,9		1
1966	Kinoshita, Jsuguri, Kumamoto u. Takayasu (32)	m.	20 - 76	-	-	-	0,4	0,11 - 0,97	15
		w.	18 - 49	-	-	-	0,23	0,11 - 0,45	5
1967	Rivera, Dorfman u. Forchielli (45)	m.	-	0,45	0,11 - 1,17	9	0,9	0,17 - 1,67	9
		w. Prolif.Ph.	-	0,36	0,09 - 1,13	12	1,16	0,28 - 1,83	20
		w. Sekr.Ph.	-	2,15	0,4 - 5,6	8			
1969	diese Arbeit	m.	20 - 36	0,45	0,15 - 0,72	4	0,59	0,3 - 0,89	4
		w.	18 - 41	1,48	0,16 - 4,01	11	0,75	0,12 - 1,94	11
		w. Prolif.Ph.	22 - 41	0,44	0,16 - 0,84	7	0,63	0,12 - 1,36	7
		w. Sekr.Ph.	18 - 24	2,52	(1,18 - 4,01)	4	0,92	0,19 - 1,94	4

VII. Schrifttum

(1) Allen, W.M. and E. Viergiver : A titrimetric method for the determination of sodium pregnandiol glucuronidate in the urine of pregnant women. J.Biol.Chem. 141, 837 - 852 (1938).

(2) Astwood, E.B. and G.E. Seegar Jones : A simple method for the quantitative determination of pregnandiol in human urine. J.Biol.Chem. 137, 397 - 407 (1941).

(3) Bergman, P., B. Sjögren u. B. Hakansson : Hypertensive form of congenital adrenocortical hyperplasia. Acta endocr. 40, 555 - 564 (1962).

(4) Bongiovanni, A.M., W.R. Eberlein und J. Cara : Studies on the metabolism of adrenal steroids in the adrenogenital syndrome. J.Clin.Endocr. 14, 409 - 422 (1954).

(5) Bongiovanni, A.M. and W.R. Eberlein : Cortical analysis of methods for measurement of pregnane-3-alpha, 17-alpha, 20-alpha-triol in human urine. Analyt.Chem. 30, 388 - 393 (1958).

(6) Bongiovanni, A.M. and W.R. Eberlein : Defects in steroidal metabolism of subjects with adrenogenital syndrome. Metabolism 10, 917 - 935 (1961).

(7) Bricaire, H., P. Aubert und P.H. Laudat : Les hyperplasies congenitales des surrénales (H.C.S.) par trouble de la 11-béta-hydroxylation. Presse méd. 71, 265 - 268 (1963).

(8) B u t l e r , G.C. and G.F. M a r r i a n :
The isolation of pregnane-3, 17, 20-triol from the urine of women showing the adrenogenital syndrome. J.Biol.Chem. 119, 565 - 572 (1937).

(9) C h a n e y , A.L., W.E. M c K h e e , R.H. F i s c h e r and S.P. M c C o l g a n :
A new and simplified procedure for the determination of free pregnandiol in urine, and its evaluation. J.Clin.Endocr. 12, 735 - 743 (1952).

(10) C o x , R.I.: Pregnane-3α, 17α, 20α-triol, pregnane-3α, 17α, 20α-triol-11-one and related steroids. Acta endocr. 33, 477 - 493 (1960).

(11) C o x , R.I.: Gas chromatography in the analysis of urinary pregnandiol. J.Chromatogr. 12, 242 - 245 (1963).

(12) C u r t i u s , H.Ch.: Gaschromatographische Bestimmung von Pregnandiol, Pregnantriol und Pregnantriolon im Urin. Ztschr.f.klinische Chemie 4, 114 - 119 (1966).

(13) D y r e n f u r t h , I., S. S y b u l s k i , V. N o t c h e r , J.C. B e c k and E.H. V e n n i n g : Urinary corticosteroid excretion patterns in patients with andrenocortical dysfunction. J.Clin.Endocr. 18, 391 - 408 (1958).

(14) E b e r l e i n , W.R. and A.M. B o n g i o v a n n i :
Plasma and urinary corticosteroids in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia. J.Biol.Chem. 223, 85 - 94 (1956).

(15) F i n k e l s t e i n , M.: Adrenocortical heterofunction. Acta endocr. 30, 489 - 499 (1959).

(16) F u k u s h i m a , D.K., H.L. B r a d l o w , L. H e l l m a n , B. Z u m o f f and T.F. G a l l a g h e r : Study of 17-hydroxy-progesterone-4-C^{14} in man. J.Clin.Endocr. 21, 765 - 778 (1961).

(17) G a b r i l o v e , J.L., D.C. S h a r m a and R.I. D o r f m a n : Adrenocortical 11ß-hydroxylase deficiency and virilism first manifest in the adult woman. New England J. of Med. 272, 1189 - 1194 (1965).

(18) G ö b e l , P.: Über eine Methode zur papierchromatographischen Trennung und quantitativen Bestimmung der Oestrogene im Urin. Verh.Dtsch.Ges. inn.Med.67.Kongreß 1961, p.334 - 337.

(19) G ö b e l , P.: Der adrenale Hirsutismus (3ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenasemangel). Untersuchungen mit Hilfe einer chromatographischen Auftrennung der 17-Ketosteroidfraktion im Urin. 2.Mittlg.: Die Dehydroepiandrosteron-bildende Nebennierenhyperplasie und der konstitutionelle Hirsutismus. Endokrinologie 52, 168 - 201 (1967).

(20) G ö b e l , P.: 3.Mitteilung: Zur Differentialdiagnose des adrenalen Hirsutismus. Endokrinologie 52, 289 - 314 (1968).

(21) G ö b e l , P.: Nebennierenrinde und Hirsutismus der Frau. Die Therapiewoche 18, 729 - 735 (1968).

(22) G ö b e l , P.: bisher unveröffentlicht.

(23) G ö b e l , P.: bisher unveröffentlicht.

(24) G ö b e l , P., F. H e n i und L. U l r i c h : Über die Schwefelsäure-Alkohol-Reaktion von Dehydroepiandrosteron und ihre klinische Bedeutung. Endokrinologie 37, 65 - 86 (1959).

(25) G i r a r d , A. und G. S a n d u l e s c o : Sur une nouvelle série de réactifs du groupe carbonyle, leur utilisation à l'extraction des substances cétoniques et à la caractérisation microchimique des aldehydes et cétones. Helv.chim. Acta 19, 1095 - 1107 (1936).

(26) G r e e n , O.C., C.J. M i g e o n und L. W i l k i n s : Urinary steroids in hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia. J.Clin.Endocr. 20, 929 - 946 (1960).

(27) G r e e n b l a t t , R.B., J.M. M a n a t e u , S.L. C l a r k and A.P. R o s e n b e r g : Suppression of adrenal cortical activity in treatment of menstrual disorders. Metabolism 7, 25 - 39 (1958).

(28) H e n i , F. und P. G ö b e l : Der Wert der papierchromatographischen Trennung der 17-Ketosteroide im Urin für die Differentialdiagnose der Überfunktion der Nebennierenrinde. Verhandlungen Dtsch.Ges.inn.Med. 64.Kongreß 1959, p. 166 - 171.

(29) J a n s e n , A.P.: Determination of pregnandiol in urinary extracts by gas-liquid chromatography. Clin.Chim.Acta 8, 785 - 787 (1963).

(30) Jayle, M.F., S.H. Weinmann, E.E. Baulieu et Y. Vallin: Virilisme post-pubertaire discret par déficience de l'hydroxylation en C_{21}. Acta endocrin. 29, 513 - 524 (1958).

(31) Kaufmann, C. und U. Westphal: Über die Ausscheidung des Pregnandiols im mensuellen Zyklus. Klin.Wschr. 24, 910 - 913 (1947).

(32) Kinoshita, K., K. Isurugi, Y. Kumamoto and H. Takayasu: Gas chromatographic estimation of urinary pregnanetriol, pregnanetriolone and pregnanetetrol in congenital adrenal hyperplasia. J.Clin.Endocrin. 26, 1219 - 1226 (1966).

(33) Kirschner, M.A., M.B. Lipsett: The analysis of urinary steroids using gasliquid chromatography. Steroids 3, 277 - 294 (1964).

(34) Kirschner, M.A. and Lipsett, M.B.: Analysis of urinary pregnandiol and pregnantriol by gas-liquid chromatography in M.B. Lipsett: Gas chromatography of steroids in biological fluids New York. Plenum Press 1965, 135 - 142.

(35) Klopper, A., E.A. Michie and J.B. Brown: A method for the determination of urinary pregnandiol. J.Endocrin. 12, 209 - 219 (1955).

(36) Leon, Y.A. and R.D. Bulbrook: A modification of a method for the determination of urinary pregnantriol. J.Endocrin. 20, 236 - 245 (1960).

(37) Lieberman, S., B. Mond and S. Smyles: Hydrolysis of urinary ketosteroid conjugates. Rec.Progr. Horm.Res. 9, 113 - 130 (1954).

(38) Madsen, P.O.: Familial female pseudohermaphroditism with hypertension and penile urethra. J.Urol. 90, 466 - 469 (1963).

(39) Marrian, G.F.: Preparation from urine and separation from an unidentified solid alkohol. Biochem.J. 23, 1090 - 1098 (1929).

(40) Mason, H.L. and E.J. Kepler: Isolation of steroids form the urine of patients with adrenal cortical tumors and adrenal cortical hyperplasia. J.Biol.Chem. 161, 235 - 257 (1945).

(41) Maughan, G.B., Kenneth, A.E. and J.S.C. Browne: A method for the quantitativ estimation of glucuronic acid and conjugated glucuronides. J.Biol.Chem. 126, 567 - 572 (1938).

(42) Ohta, M., K. Obara and S. Purshottam: A simple method for the determination of urinary pregnanediol and pregnanetriol by thin layer chromatography. Endocrinol.Japon. 13, 346 - 354 (1966).

(43) Porter, C.C. und R.H. Silber: A quantitative color reaction for cortisone and related 17,21-dihydroxy-20-ketosteroids. J.Biol.Chem. 185, 201 - 207 (1950).

(44) Raman, P.B., R. Avramov, N.L. Mc Niven and R.I. Dorfman: A method for the determination of pregnanediol, pregnanetriol and pregnanetriolone by gas chromatography. Steroids 6, 177 - 193 (1965).

(45) R i v e r a , R., R.I. D o r f m a n and E. F o r c h i e l l i : A modified method for the analysis of urinary 17-ketosteroids, pregnanediol and pregnanetriol by gas liquid chromatography in normal subjects and subjects with various endocrine disorders. Acta endocrin. 54, 37 - 50 (1967).

(46) R o s e n f e l d , R.S.: Measurement of urinary steroids by gas chromatography 3α, 17-Dihydroxy-pregnane-20-on and C_{21}-triols in M.B. L i p s e t t : Gas chromatography of steroids in biological fluids New York: Plenum Press 1965, 127 - 133.

(47) R o s e n f e l d , R.S., M.C. L e b e a u , R.D. J a n d o r e k and T. S a l u m a a : Analysis of urinary extracts by gas chromatography 3α, 17-Dihydroxypregnane-20-on, pregnane-3α, 17, 20α-triol and Δ^5-pregnene-3ß, 17, 20α-triol. J.Chromatogr. 8, 355 - 358 (1962).

(48) S h a r m a , D.C., E. F o r c h i e l l i and R.I. D o r f m a n : Inhibition of enzymatic steroid 11ß-hydroxylation by androgens. J.Biol.Chem. 238, 572 - 575 (1963).

(49) S o m m e r v i l l e , J.F., N. G o u g h and G.F. M a r r i a n : Quantitative determination of small amounts of pregnanediol in human urine. J.Endocrin. 5, 247 - 257 (1948).

(50) S t a r k a , L. and J. M a l i k o v a : A simple method for the separation of pregnanetriols by spreadlayer chromatographic. J.Endocrin. 22, 215 - 219 (1961).

(51) S t i m m e l , B.F., J.D. R a n d o l p h and W.M. C o n n : A procedure for concomitant photometric estimation of pregnanediol and estrogens in human urine. J.Clin.Endocrin. 12, 371 - 384 (1952).

(52) S u l i m o v i c i , S., B. L u n e n f e l d and M.C. S h e l e s n y a k : A practical method for estimation of urinary pregnanediol and allopregnanediol using thin layer chromatography. Acta endocrin. 49, 97 - 106 (1965).

(53) T a l b o t , N.B., R.A. B e r g m a n , E.A. M c L a c h l a n and J.K. W o l f e : The colorimetric determination of neutral steroids (hormones) in a 24-hour sample of human urine (pregnanediol; total, alpha and beta alcoholic, and non-alcoholic 17-ketosteroids. J.Clin.Endocrin. 1, 668 - 673 (1941).

(54) T o n u t t i , E. und J.M. B a y e r : Beitrag zur Kenntnis der Struktur der hyperplastischen Nebennierenrinde beim Cushing-Syndrom. Endokrinologie, Leipzig 41, 17 - 44 (1961).

(55) T u r n e r , D.A., G.E. S e e g a r J o n e s , I.J. S a r l o s , A.C. B a r n e s and R. C o h e n : Determination of urinary pregnanediol by gas-chromatography. Anal.Biochem. 5, 99 - 106 (1963).

(56) V e n n i n g , E.H.: Gravimetric method for the determination of sodium pregnanediol glucuronidate (an excretion product of progesteron). J.Biol.Chem. 119, 473 - 480 (1937).

(57) W a l d i , D.: Einfache quantitative Schnellbestimmung von Pregnandiol auf Dünnschichtplatten zum Frühschwangerschaftsnachweis und zur Überwachung des Cyclus der Frau. Klin.Wschr. 40, 827 - 830 (1962).

(58) d e W a t t e v i l l e , H., R. B o r t h and M. G s e l l : Effect of dl-α-tocopherol acetate on progesteron metabolism. J.Clin.Endocrin. 8, 982 - 992 (1948).

(59) W o t i z , H.H.: The rapid determination of urinary pregnanediol by gas chromatography. Biochim.Biophys. Acta 69, 415 - 416 (1963).

Herrn Professor Dr. med. Felix Heni danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Oberarzt Privatdozent Dr. med. Peter Göbel danke ich für die umfassende Einführung in die Methodik und seine tatkräftige Unterstützung beim Entstehen dieser Arbeit besonders herzlich.

L e b e n s l a u f

Am 10.Juli 1942 wurde ich, Joachim Cyran, als Sohn des Oberregierungsrates Walter Cyran und seiner Frau Gertrud, geb. Chur, in Berlin geboren. Von 1948 bis 1952 besuchte ich die Volksschule, ab 1952 das Kepler-Gymnasium in Tübingen, an dem ich 1961 die Reifeprüfung ablegte. Von 1961 bis 1963 leistete ich eine zweijährige Wehrdienstzeit ab.

Im Sommersemester 1963 begann ich an der Eberhard-Karl-Universität in Tübingen mit dem Medizinstudium. Im April 1964 bestand ich dort die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 1.März 1966 die Ärztliche Vorprüfung.
Im Wintersemester 1966/67 studierte ich in Wien. Im Sommersemester 1967 habe ich in Tübingen mein Studium fortgesetzt und dort am 31.Juli 1969 das Medizinische Staatsexamen bestanden.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich mit dem experimentellen Teil meiner Dissertation an der Medizinischen Universitätspoliklinik Tübingen unter Leitung von Herrn Oberarzt Privatdozent Dr. med. Peter Göbel.